

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1970

N°.....203

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

HUY KINTHARA

Docteur en Médecine de la Faculté de Phnom Penh (Cambodge)

Ancien Interne de la Maison de Santé du Gardien de la Paix

Diplômé de Médecine Tropicale de la Faculté de Paris

Attaché-Assistant à la Faculté

Né le 19 juin 1936 à Phnom Penh

Présentée et soutenue publiquement le.....

**PROBLEMES TRANSFUSIONNELS POSES PAR UNE FEMME AYANT
UN GROUPE SANGUIN EXCEPTIONNEL (B_h) ET PRESENTANT
UNE GROSSESSE GEMELLAIRE**

Président : M. J. VARANGOT, Professeur

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1970

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

HUY KINTHARA

Docteur en Médecine de la Faculté de Phnom Penh (Cambodgé)

Ancien Interne de la Maison de Santé du Gardien de la Paix

Diplômé de Médecine Tropicale de la Faculté de Paris

Attaché-Assistant à la Faculté

Né le 19 juin 1936 à Phnom Penh

Présentée et soutenue publiquement le

PROBLEMES TRANSFUSIONNELS POSES PAR UNE FEMME AYANT
UN GROUPE SANGUIN EXCEPTIONNEL (B_h) ET PRESENTANT
UNE GROSSESSE GEMELLAIRE

Président : M. J. VARANGOT, Professeur



A ma femme

pour qui j'ai tout recommencé

Avec tout mon amour

A ma fille

toute mon affection

A ma belle-mère

pour son aide affectueuse et

confiante.

A Monsieur le Professeur J. VARANGOT

-Membre de l'Académie de Médecine

-Membre de l'Académie de Chirurgie

Qui nous a fait le très
grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.
En témoignage de notre grande
admiration et de notre profon-
de gratitude.

A Monsieur le Docteur Pierre LEGRAND

- Ancien Moniteur d'Obstétrique de la
Clinique Baudelocque
- Ancien Moniteur de T.P. d'Obstétrique
de la Faculté de Paris

Qui a été mon guide et m'a fait
bénéficier de la richesse de sa
culture.

En témoignage de ma grande
admiration.

A Madame LEGRAND

A mon ami le Docteur P. AYOT
attaché d'Anesthésiologie

A Monsieur le Professeur Agrégé Ch. SALMON

- Docteur ès-Sciences
- Maître de Conférences Agrégé
- Médecin Biologiste des hopitaux
- Chef du Service d'Immunologie du Centre
Départemental de la Transfusion Sanguine
de Paris

En témoignage de ma plus vive reconnaissance.

A Monsieur le Docteur A. GERBAL

Assistant d'Immunologie du Centre Départemental de la Transfusion Sanguine de Paris

dont l'aide m'a été si précieuse
pour la préparation de ce travail.

A Mademoiselle G. LIBERGE

A Monsieur M. LOPEZ

Avec mes plus vifs remerciements.

A Monsieur le Professeur J. TREFOUEL

- Membre de l'Institut
- Membre de l'Académie de Médecine
- Directeur Honoraire de l'Institut Pasteur de Paris

Qui m'a honoré de sa grande
compréhension et de son infinie
bonté.

En témoignage de ma reconnaissance
et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur M. LANVIN

- Professeur au Collège de Médecine des
Hôpitaux de Paris
- Chef de Service de la Maternité de
l'hôpital Brotonneau

Avec toute ma gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé G. EDELMANN

- Chirurgien des Hôpitaux
- Chef de Service à l'Hôpital de la PITIE
- Chirurgien-Chef de la Maison de Santé du Gardien de la Paix

A Monsieur le Docteur J. BENASSY

- Ancien Chirurgien-Assistant des Hôpitaux
- Chirurgien à la Maison de Santé du Gardien de la Paix.

A Monsieur le Docteur J.P. DESPREZ-CURELY

- Radiologiste des Hôpitaux
- Chef de Service à l'Hotel-Dieu

Avec toute ma gratitude

A Monsieur le Professeur R. LESOBRE

- Professeur à la Faculté de Médecine
- Médecin de l'Hopital Beaujon

A Monsieur le Docteur P. DRUTEL ,

- Maître de recherches I.N.S.E.R.M.
- Directeur du Laboratoire de Physio-Patho-
logie Respiratoire de l'Hopital Beaujon

A Monsieur le Docteur M. CASTILION DU PERRON

- Maître de recherches I.N.S.E.R.M.
- Assistant de Biologie des Hopitaux

Avec toute ma gratitude

A MES AMIS

Avec toute ma sympathie.

S E R M E N T
=====

Sur ma conscience, en présence de mes maîtres
et de mes condisciples, je jure d'exercer la médecine
suivant les lois de la morale et de l'honneur, et de
pratiquer scrupuleusement tous mes devoirs envers les
malades, mes confrères et la société.

[illegible][illegible]

I N T R O D U C T I O N

La découverte des groupes A B O en 1900, du groupe Rhésus en 1940, a réduit, dans des proportions considérables la mortalité par la transfusion sanguine. Le législateur a si bien compris le problème qu'il a rendues impérieuses et légales, certaines précautions avant toute transfusion. Cependant, malgré toutes ces mesures, on assiste encore à des accidents, souvent dramatiques, dûs à la présence dans le sang, de substances inhabituelles.

Le phénotype B_h , phénotype exceptionnel, caractérisé par l'absence d'antigène H érythrocytaire, et la présence d'anticorps anti-H dans le sérum, constitue l'une des causes de ces accidents. Nous ne connaissons actuellement que deux cas mondiaux, l'un décrit par Kitahama et coll. en 1967 (20), l'autre par Béranova et coll. en 1969 (29). Sa découverte chez une femme enceinte impose une conduite particulière, et pendant la grossesse, et au moment de l'accouchement.

C h a p i t r e I

O B S E R V A T I O N C L I N I Q U E

=====

Le 19 juillet 1969, madame Cer... née Pay..Marie-Ange vient, pour la première fois, consulter le Docteur P.Legrand, à la Clinique St Marc (Aubervilliers) pour une grossesse. A cette date, nous recueillons les renseignements cliniques suivants :

Madame Cer... est originaire de l'île de la Réunion; elle est âgée de 22 ans; elle est enceinte de 6 mois environ. C'est une primipare. Sa grossesse, suivie par son médecin habituel, semble s'être développée normalement jusqu'à maintenant.

ANTECEDENTS

Familiaux

Père : vivant et en bonne santé

Mère : traitée pour une cardiopathie

On note l'existence de jumeaux, chez une de ses tantes.

Collatéraux

Quatre frères et trois soeurs, tous apparemment en bonne santé. Toute sa famille vit à la Réunion, sauf un frère, Pay... Michel, qui réside à Lyon; ce dernier va jouer un "rôle", comme nous le verrons par la suite.

Personnels

- médicaux: quelques maladies infantiles
imprécises dans ses souvenirs.
- chirurgicaux: pas d'intervention chirurgicale
- obstétricaux: premières règles vers 18 ans
durée : 3 jours
cycle de 30 jours

Dernières règles le 21 janvier 1969.

L'accouchement de madame Cer.. est prévu pour la deuxième quinzaine du mois d'Octobre 1969.

Examen :

Taille : 1,66 m

Poids : 54 kg

Poumons : R.A.S.

Coeur : bruits du coeur normaux

pouls : 72

T.A. 11/6

Hauteur utérine : 29 cm

Col utérin : normal

B.W. : négatif

Albuminurie : néant

Un bilan systématique est demandé, ainsi qu'une radiographie du contenu utérin.

Le 30 août 1969, madame Cer.. revient en consultation. La hauteur utérine est à 38 cm, pour une grossesse d'environ sept mois et demi. Le contenu utérin montre qu'il s'agit

manifestement d'une grossesse gemellaire. Le premier foetus se présente par le siège, le second par son pôle céphalique. les bruits du coeur foetaux sont auscultables. Le col de l'utérus est normal.

En outre, madame Cer.. signalé des crachats hémoptoïques apparus le 27 août, ainsi qu'une douleur de l'hypochondre droit. De plus, elle présente une anémie modérée, anémie qui s'accompagne de son cortège habituel fait de :

- dyspnée à l'effort (2 étages)
- décoloration des conjonctives
- bruits du coeur assourdis ; T.A. 9/6, pouls : 92.

Il n'y a pas d'oedèmes des membres inférieurs.

Il n'existe pas d'albuminurie.

La formule rouge est la suivante :

Globules rouges : 2.900.000

T.H. : 60%

Nous pensons qu'il est nécessaire qu'une future accouchée conserve un nombre d'hématies suffisant en cours de grossesse et, à plus forte raison, lorsqu'il s'agit d'une grossesse gemellaire, ne serait-ce que pour assurer une oxygénation convenable du ou des foetus.

D'autre part, dans le cas de notre patiente, nous voulons nous assurer une "marge de sécurité" suffisante pour résoudre éventuellement les problèmes posés au moment de l'accouchement, tels :

- la possibilité d'un vice de présentation, exceptionnel sur le premier jumeau, fréquent sur le deuxième;

- le risque hémorragique, du fait de la distension, liée à l'existence de deux foetus, risque d'autant plus important qu'on se sera employé à approcher le terme de la grossesse, ce qui est évidemment souhaitable dans l'intérêt des foetus.

- d'où, la nécessité pour nous, d'aborder l'accouchement de madame Cer.. en lui assurant une masse sanguine suffisante, faute de quoi, nous nous trouverions rapidement dans les conditions de création d'un choc hémorragique ou d'un choc obstétrical pur.

Pour ces diverses raisons, nous décidons d'admettre madame Cer... à la clinique St Marc et, le 17 septembre 1969, nous décidons de lui faire une transfusion sanguine.

Le groupe sanguin de madame Cer... est B, Rh + .

Nous disposons, ce jour, d'un flacon de sang O + . Après vérification du groupe de madame Cer... et de celui du flacon, on met en route la transfusion. Dès les premières gouttes (environ 2 ml), le sujet présente aussitôt

- érythrose faciale
- dyspnée
- striction thoracique
- lombalgies

signes d'une incompatibilité transfusionnelle évidente. La transfusion est aussitôt interrompue et une réanimation est immédiatement mise en route (mannitol 500 ml, suivi de sérum glucosé isotonique et 100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone), ce qui amène en peu de temps, une amélioration des

des symptômes.

Pas de collapsus (T.A. 11/...)

Pas de tachycardie

La diurèse n'est pas interrompue, mais les urines, obtenues par sondage, sont foncées.

Une nouvelle vérification des groupes sanguins est immédiatement effectuée; elle ne montre aucune erreur de groupage. Un échantillon du sang du receveur et le flacon transfuseur sont alors adressés au Centre Départemental de Transfusion Sanguine (CDTS, Service du Professeur Agrégé Ch. Salmon) qui nous confirme l'absence d'erreur de groupes, et qui conclue à la présence d'une agglutinine irrégulière. Les détails des analyses effectuées sont exposés dans le chapitre II.

Dans les jours suivants, le tableau clinique reste satisfaisant. Les éléments biologiques de surveillance sont consignés dans le tableau 1.

EN RÉSUMÉ, nous nous trouvons en présence d'une grossesse gemellaire, chez une primipare; le premier fœtus se présente par le siège, le deuxième est en présentation céphalique. Cette femme est anémiée, et nous n'avons aucune possibilité transfusionnelle réelle.

EN PRATIQUE, deux problèmes sont à considérer :

- 1°) le problème de la conduite immédiate
- 2°) le problème de l'accouchement.

1°) Dans l'immédiat, il s'agit, pour nous :

a) de gagner du temps, c'est-à-dire, de maintenir la grossesse

18 septembre	100	urée : 0,20 K+ : 4,45 meq Na+ : 134 meq Cl- : 100,2 - RA : 23,4 meq	urée : 3,30 g/l albumine:traces hémoglobine: 0 cytologie:-cellules de desquamation -leucocytes isolés en nb sup.à la normale. ni sang,ni cristaux
19 septembre			
20 septembre		urée: 0,31 K+ : 5,45meq Na+ : 131,4meq Cl- : 99 -	cytologie -qq cell.de desqua mation -leuco isolés -nb hématies -ni pus,ni cylin dre,ni cristaux
21 septembre		G.R.:2.850.000 TH 60% Hématocrite 27% K+ 4,75 meq Na+ 133 - Cl- 92 -	urée 13,50g/l cytologie:qq cell. de desquamation -leuco isolés -nbreuses hématies -ni pus,ni cylin dre,ni cristaux
22 septembre		K+ 4,45 meq Na+ 133 - Cl- 100 -	albumine :traces urée : 14,10g/l

DIURESE

SANG

URINES

Tableau 1

se le plus longtemps possible, de façon à obtenir un développement suffisant des deux foetus.

b) de limiter au maximum les pertes sanguines, en supprimant toutes les causes d'hémorragies, et d'essayer de stimuler les fonctions hématopoiétiques. C'est pourquoi, dès le 18 septembre 1969, avons-nous décidé d'imposer à madame Cer... le repos absolu et lui avons administrée :

- vitamine B₁₂
- extrait de foie
- fer
- complexe vitaminique C et K
- myorelaxants.

De 2.900.000 le 13 septembre, les globules rouges remontent à 3.240.000 le 14 octobre 1969

c) de faire une étude complète du sang de madame Cer... Cette étude a été faite par le C.D.T.S. de Saint-Antoine. Elle détermine que le phénotype sanguin de notre sujet est B_h.

Donc, pour toute transfusion, il nous faut :

- soit, sélectionner du sang O_h ou O_h^m (nous savons, par le CDTS, qu'il en existe un flacon au CDTS de Lyon et un autre au CDTS de Strasbourg);
- soit, rechercher dans la famille de madame Cer... des personnes compatibles.

Une étude génétique est entreprise sur les membres de sa famille résidant à la Réunion, et sur son frère Pay... Michel, séjournant à Lyon. Le sang de ce dernier présente les mêmes caractéristiques que celui de sa soeur; il est du type B_h

Un premier prélèvement de son sang est effectué le 21 septembre 1969; ce sang est immédiatement congelé à $- 80^{\circ}\text{C}$ (glycérine-sorbitol); un deuxième flacon, prélevé le 10 octobre, est déplasmatisé; il sera injecté au moment de l'accouchement. Il aura une viabilité couvrant la période pendant laquelle nous sommes certains que l'accouchement aura lieu, c'est-à-dire du 10 au 31 Octobre 1969.

Bilan au 12 Octobre 1969

Sur le plan transfusionnel, nous disposons à présent

- d'un flacon de sang frais B_h
- d'un flacon de sang B_h , congelé à $- 80^{\circ}\text{C}$
- d'un flacon de sang O_h congelé à $- 80^{\circ}\text{C}$
- d'un flacon de sang O_h^m congelé à $- 80^{\circ}\text{C}$

Sur le plan obstétrical, il est intervenu une modification dans la présentation du premier fœtus : il est à présent, en présentation céphalique.

Le col est raccourci, pratiquement dilaté à 1 cm

La hauteur utérine est à 41 cm

Les fœtus ont un poids probablement supérieur à 2 kg.

2°) Problèmes de l'accouchement

Nous avons le choix entre deux voies : basse et haute. LA VOIE HAUTE présente l'intérêt d'une programmation fixe, ce qui nous permet de prévoir un délai suffisant pour pouvoir disposer des flacons de sang congelé (6 heures sont nécessaires pour faire décongeler ces flacons), mais nous reconnaissons qu'une césarienne sur une grossesse gemellaire a un coef-

ficient hémorragique élevé; dans les meilleures conditions, avec un sujet dont le nombre d'hématies au départ est de $3.240.000/\text{mm}^3$, il faut que nous disposions, au minimum, de 2 flacons de sang, et cette quantité ne nous assure aucune marge de réserve. En fait, pour penser à une solution chirurgicale, il faudrait disposer, au moins, de 4 flacons.

De plus, les difficultés obstétricales ne nous semblent pas suffisantes pour justifier le choix de cette voie.

LA VOIE BASSE: par cette voie, nous "démarrons" un accouchement dont nous ignorons la durée de travail, mais nous savons qu'en prenant des précautions, nous avons toute chance de limiter l'hémorragie, en pratiquant systématiquement une délivrance artificielle et en administrant des substances qui assurent une bonne rétraction utérine. Par ailleurs, la présentation céphalique du premier fœtus doit nous amener à une dilatation facile. Si le début du travail est diagnostiqué à temps, nous devons pouvoir disposer du délai de 6 heures nécessaires à la décongélation des flacons de sang, d'autant plus qu'à présent, nous pouvons avoir immédiatement un flacon de sang compatible (B_h).

NOUS DECIDONS

- d'opter pour la voie basse
- dès le début du travail, de faire décongeler le flacon de sang B_h
- de réunir, dès le début du travail, toute l'équipe obstétricale au complet, non seulement pour la couverture d'u-

ne éventuelle césarienne, mais surtout pour assurer les conditions de l'intervention par voie basse, avec délivrance artificielle systématique, et aussi, pour pouvoir couvrir le risque hémorragique par une hystérectomie d'hémostase, si les événements se dégradaient après l'accouchement.

A C C O U C H E M E N T

le 17 Octobre 1969

10 heures: déclenchement T.A. 11,5/7
Bruits du coeur (BDC) ++
Col effacé, ouvert à 2 cm
Poche des eaux (PDE) perceptible

10h45 20 cg de Sparteine en S/C

11h45 Contractions utérines irrégulières
BDC ++
Col mou, souple, entre 2 et 5 cm
PDE ++

12h30 Bonnes contractions utérines, bien rythmées
environ toutes les trois minutes, durée 45"
Col dilaté à 5 cm

13 heures petite paume
mise en place d'une perfusion glucosée 500 ml

13h30 petite paume
Buscopan 1 amp. dans la perfusion

14h30 presque grande paume

14h45

rupture spontanée des membranes

liquide méconial +++

BDC + à 130/ mn

15 heures

dilatation complète

efforts expulsifs

15h15

accouchement du premier foetus

dégagement en OP d'un enfant de sexe masculin

APGAR 5, criant après réanimation, pesant 2,300kg

Anesthésie générale de la parturiente

Rupture artificielle de la deuxième poche des

eaux, donnant issue à un liquide clair et

abondant. Le deuxième foetus est en présenta-

tion céphalique avec procidence d'un membre.

Version par manoeuvre interne.

15h25

Extraction par le siège, d'un enfant de sexe

féminin, criant aussitôt, APGAR 9, pesant

2,360 kg.

Délivrance artificielle d'un placenta de 850 g

Périnéoraphie superficielle avec des agrafes.

Méthergin I.M. 1 amp.

Méthergin I.V. 1 amp.

Le 17 Octobre 1969, deux flacons de sang B_h sont transfusés à madame Cer...

Après vérification des 2 groupes sanguins et de la compatibilité des deux sangs par les épreuves de Beth-Vincent et de Simonin, on branche le flacon de sang frais (celui prélevé à Pay... Michel le 10 Octobre 1969), en prenant les précautions d'usage. Ce premier flacon est très bien supporté par le receveur; il est passé en 1h45 environ; puis, on met en route le deuxième flacon (sang B_h congelé à - 80°C) après avoir effectué les mêmes épreuves de vérification : il s'agit, à notre connaissance, de la première transfusion en sang congelé en France; ce deuxième flacon est également très bien supporté par notre patiente.

Les examens sanguins de contrôle donnent les résultats suivants :

19 Octobre 1969	G.R.	3.800.000	
	T.H.	78%	
	V.G.	0,91	
20 Octobre 1969	G.R.	4.000.000	
	T.H.	80%	
	V.G.	0,90	Bilirubine : 0,006g/l
22 Octobre 1969	G.R.	3.700.000	
	T.H.	75%	
	V.G.	0,91	Bilirubine : 0,005g/l
			Urobiline : traces
28 Octobre 1969	G.R.	4.050.000	
	T.H.	85%	
	V.G.	0,94	

C h a p i t r e I I

ETUDES IMMUNO-HEMATOLOGIQUES

=====

Le 17 septembre 1969, un flacon de sang est transfusé à madame Cer..., de groupe B Rh+ ; après le passage de quelques millilitres de sang, la transfusion est arrêtée devant l'apparition de douleurs lombaires, d'érythrose faciale, de dyspnée, de striction thoracique avec sensation de mort imminente etc... signant une incompatibilité évidente entre le sérum de madame Cer... et le sang transfusé.

Le sang est alors envoyé au Centre Départemental de Transfusion Sanguine (CDTs) afin de rechercher une agglutinine irrégulière expliquant cette incompatibilité. En même temps que le sang de madame Cer..., le flacon est également adressé au laboratoire. Les études des groupes sanguins du sang de madame Cer... et du flacon donnent les résultats suivants :

1)

	antiB	antiA	Anti A+B	hématies		
				A ₁	A ₂	B
Flacon	-	-	-	+++	+++	+++

Donc, le flacon est bien de groupe O.

2)

	antiB	antiA	anti A+B	hématies		
				A ₁	A ₂	B
Hématies de Mme Cer	+++	-	+++	+++	+++	+++

- Témoins
- 1) hématies Cer..+ sérum Cer.. : négatif
 - 2) hématies Cer..+ sérum AB : négatif
 - 3) hématies O(6 échantillons) : tous positifs

Ainsi, nous voyons que les hématies de madame Cer... sont agglutinées par les seuls sérums-tests anti-B de sujet A et de sujet O, ce qui montre qu'au vu de cette épreuve, elle est de groupe B. Mais, comme nous le voyions, en technique de Simonin, on obtient des résultats inhabituels : en effet, son sérum agglutine non seulement les hématies A_1 , A_2 comme on doit s'y attendre pour un sujet de groupe B, mais il agglutine également les hématies B. Il n'est pas normal que les hématies B soient agglutinées par son sérum, puisque nous venons de voir qu'elle doit être de groupe B.

La discordance existant entre ces deux épreuves conduit à émettre plusieurs hypothèses :

- ou bien, c'est l'épreuve de Beth-Vincent qui est fautive, et on aurait affaire à un sujet de groupe O ayant acquis un antigène B

- ou c'est l'épreuve de Simonin qui est fautive, et l'agglutination des hématies B n'est pas due à un anticorps anti-B, mais à un anticorps correspondant à un autre antigène de groupe sanguin porté par cette hématie B, ou par toutes les hématies B,

ou encore, il s'agit bien d'un anticorps anti-B, mais particulier en ce sens que, s'il est actif contre des hématies prises au hasard, il est actif également contre les hématies de madame Cer...

C'est ainsi que prennent toutes leurs valeurs, les témoins que nous avons faits :

1) le témoin en milieu AB qui est bien négatif, montrant qu'il s'agit bien d'un antigène B

2) le témoin d'auto-agglutination qui, négatif, permet d'éliminer la présence d'un auto-anticorps anti-B.

De plus, un test de Coombs direct, fait avec deux anti-globulines polyvalentes anti-IgG, anti-IgM et anti-c', est négatif.

Enfin, le témoin "iso" est positif, et c'est là le point le plus intéressant, celui-ci se définit par la mise en présence du sérum de madame Cer... avec différents échantillons de globules O dont les phénotypes érythrocytaires dans les autres systèmes de groupes sanguins sont très variables. Ainsi, les six premiers échantillons du panel dont on sait qu'ils portent les antigènes de groupe érythrocytaire les plus fréquents sont-ils testés vis-à-vis de ce sérum :

Echantillons	1	2	3	4	5	6
sérum Cer...	+++	+++	+++	+++	+++	+++

Une agglutination est observée avec chaque échantillon; en outre, son intensité est forte.

Il s'agit, à priori, d'un anticorps correspondant à un antigène de grande fréquence et qui, de plus, est actif à la température du laboratoire. Ceci amène à essayer d'identifier dans un premier temps, sur un panel de 13 échantillons d'hématies, la spécificité de cet anticorps sérique. En outre, dans

les mêmes techniques, le sérum de madame Cer.. est testé contre ses propres hématies et contre les globules rouges du flacon transfusé.

Que le sérum soit testé vis-à-vis d'hématies en milieu salin à 22°C, en trypsine AB à 37°C, en Coombs indirect trypsiné ou en broméline saline à 37°C, on n'observe aucune réaction négative, sauf vis-à-vis des propres hématies de madame Cer.. Ainsi, nous sommes amenés à penser qu'il existe dans son sérum, un anticorps qui réagit vis-à-vis d'un antigène de grande fréquence que ne possède pas madame Cer...

Dans un deuxième temps, ce sérum est alors testé vis-à-vis d'hématies rares, c'est-à-dire, ici, d'hématies qui manquent d'un antigène que possèdent la majorité des individus. Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau 2 .

OI -	+++
O _h	--
O _h ^m	--
Vel -	+++
Tja-	+++
Luke-	+++
k-	+++
kpb-	+++
D ^{IV} (C ⁻)/D ^{IV} (C ⁻)	+++
Fy(a-b-)	+++
Lu(a-b-)	+++
Cs(a-)	+++

Tableau 2

Ainsi, deux hématies seulement sont négatives: O_h et O_h^{in} . Or, ces deux derniers types d'hématies sont définis par leur absence d'antigène H; ainsi, la spécificité de l'anti-corps sérique de madame Cer... est, en toute probabilité un anti-H. Cet anti-H est puissant et, est actif à différentes températures.

Testé en milieu salin contre les hématies O à différentes températures, les titres sont les suivantes :

à 4°C : 1/256
à 22°C : 1/128
à 37°C : 1/16

En outre, on note que dans ce sérum, il existe un anti-A hémolysant dont l'activité est maximum à 37°C. Cet anti-corps anti-H particulièrement puissant nous conduit à tester les hématies de madame Cer... pour voir si elles possèdent ou non de l'antigène H.

Dans un premier temps, les réactions sont faites sur plaque et par centrifugation à la température du laboratoire, avec différents réactifs anti-H d'origine végétale (ajonc), animale (anguille) et humaine (de sujet A_1B); les résultats sont résumés dans le tableau ci-après :

Globules rouges	Anti-H		
	ajonc	anguille	humain
Cer...	-	-	-
B	+	(+)	++
O	+++	+++	+++
A_1	-	-	-

Puis le pourcentage d'agglutinabilité avec un anti-H d'ajonc a été fait selon une technique décrite par Filitti, Wurmser et coll. (8). Ce pourcentage est nul pour les hématies Cer.. L'intérêt de cette technique est que l'on peut distinguer les sujets hétérozygotes pour l'antigène H (B Hh) et qui donnent des quantités de H inférieures à celles attendues chez un sujet B : environ 20% , alors que chez les sujets B, ce pourcentage est de 40 ± 7 .

Ainsi en résumé, nous nous trouvons devant une hématie de groupe B sans antigène H, que nous appelons B_h. Dans le sérum, il y a un anticorps anti-H puissant, non seulement actif à basse température comme on s'y attend pour un tel anticorps, mais également actif à 37°C, ce qui est rare et ne s'observe, comme nous le verrons plus loin, que dans deux éventualités :

- ou chez des sujets de phénotype Bombay (O_h) ou (O_h^m)
- ou chez des sujets A₁ , A₁B ou rarement B qui possèdent un anticorps anti-H de faible activité, et souvent décelable, d'ailleurs, à 4°C seulement, et dont l'activité s'est modifiée du fait d'une stimulation antigénique. Il est à souligner que ces faits sont exceptionnels.

Etude de la salive

L'utilisation d'anti-H de diverses provenances (anguille, humain, ajonc) a permis de montrer l'absence de substance H.

En outre, on n'a pu mettre en évidence ni substance A,

ni substance B, ni substance LebH . Seule la substance Le^a est sécrétée, en quantité d'ailleurs normale.

Ceci est attendu du fait que le phénotype Lewis érythrocytaire est Lewis a ; madame Cer... possède bien le gène Le .

Le tableau de la page suivante (tableau 3) résume l'étude des antigènes A B H du sérum et de la salive de madame Cer... et de son frère Pay... Michel.

Précise type	anti A	anti B	anti A+B	Fixation éluotion Anti-B de A de C		anti A ₁	anti-B éluotion fixation			sérum	salive
							V	A	H		
B _H	-	++	++	+	+	-	-	-		antiA antiB	Le ^c ni H ni B ni A
B _H	-	++	++	+	+	-	-	-		antiA antiB	Le ^c ni H ni B ni A

V = A₁ group ; A = anguille ; A H = humain

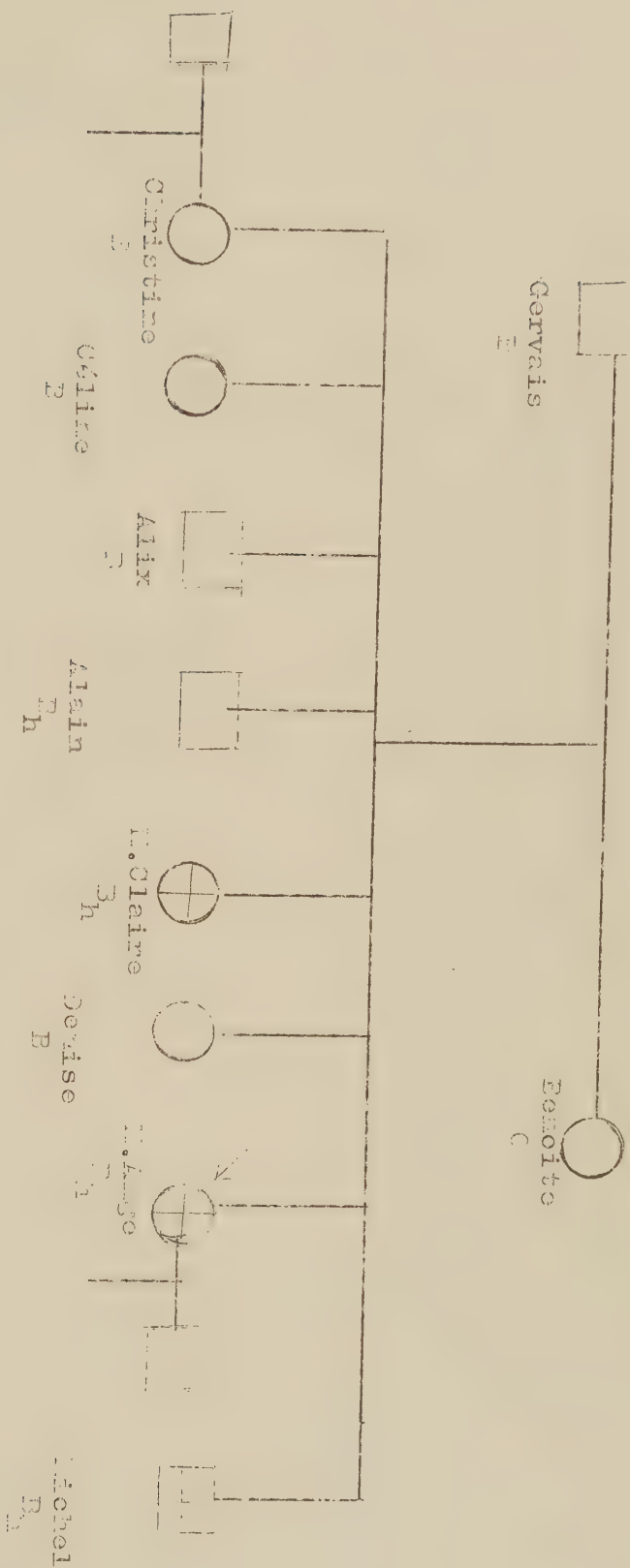
Tableau 3

L'identification de l'anticorps étant faite, deux problèmes dont les intérêts sont différents sont alors envisagés.

1) le premier est d'ordre pratique, et consiste à trouver des flacons compatibles au cas où de nouvelles transfusions seraient nécessaires au moment de l'accouchement de madame Cer... Les seuls sangs qui peuvent lui être transfusés sont ceux dont les hématies ne possèdent pas l'antigène H, c'est-à-dire O_h et O_h^m . En outre, une étude de sa famille est entreprise afin de rechercher si d'autres membres ne possèderaient pas un groupe érythrocytaire identique. Parmi les sujets testés, seul le sang du frère de madame Cer... donne des résultats identiques : il est de groupe B, il n'est pas agglutiné par les anti-H. Enfin, dans son sérum est décelé un anticorps anti-H très actif.

Un flacon de sang de monsieur Pay... est alors prélevé et congelé à $- 80^{\circ}\text{C}$. A la demande des accoucheurs, un autre flacon de sang lui sera prélevé plus tard; ce flacon, déplacé, pourra être utilisé immédiatement en cas de besoin. Ainsi, au moment de l'accouchement, les sangs SCH.(Bombay), ORA.(O_h^m), Pay.(B_h) seront-ils disponibles, car tous trois sont parfaitement compatibles avec le sérum de madame Cer... dans toutes les techniques utilisées.

2) par la suite, une étude plus complète des autres membres de la famille, vivant à la Réunion, est entreprise. Les deux arbres généalogiques ci-dessous résument les caractères sanguins des sujets testés dans leur phénotype A B O (tableaux 4 et 5).



FAMILLE GERVAIS PAY...
=====



Tableau 5

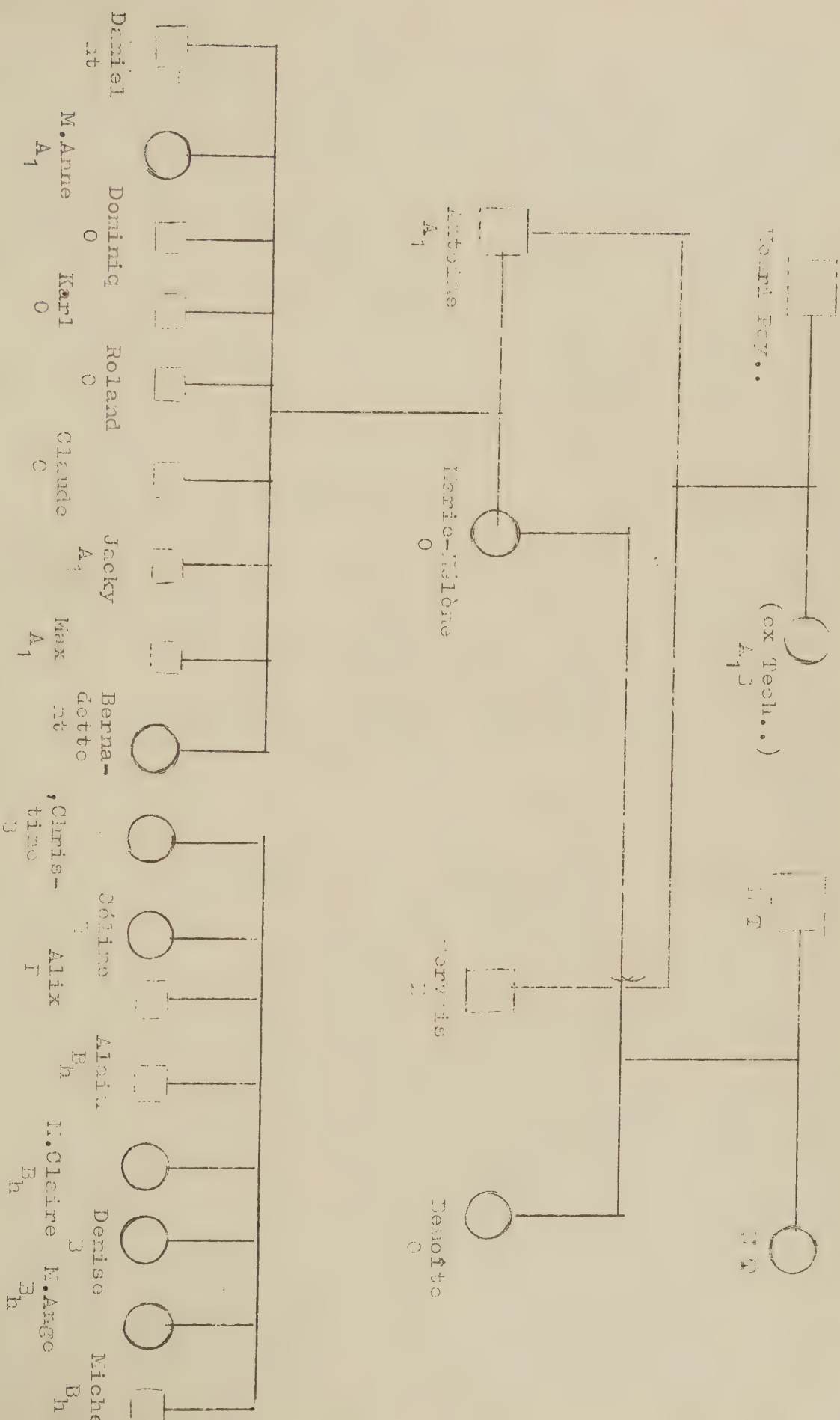


Tableau 4 : Famille Pay... (Branche Antoine et Gervais)

Nous voyons, dans le tableau 5, que quatre sujets sont B_h . Ceci laisse supposer que Gervais et Benoite sont hétérozygotes pour le gène H : ils sont apparemment Hh. Or, le gène "h" est rare. Nous l'avons appelé "h", mais il pourrait s'agir d'un allèle de H différent du vrai allèle h qui est caractéristique du phénotype Bombay, quand il se trouve en double dose. Certains auteurs proposent d'appeler ces allèles H_1 H_2 etc.. Ceci est de peu d'intérêt; ce n'est qu'une question de nomenclature et dans l'immédiat, il vaut mieux éviter de multiplier les appellations, ce qui, à la longue, ne peut que prêter à confusion. Le fait fondamental est que Gervais et Benoite, possédant le gène "h", il doit exister un taux élevé de consanguinité dans cette famille.

D'ailleurs, une vaste étude génétique doit être entreprise ultérieurement sur les très nombreux membres de cette famille.

L'accouchement a lieu le 17 Octobre 1969 et deux flacons de sang sont transfusés, provenant tous les deux de son frère Michel, l'un étant du sang frais déplasmatisé, l'autre étant du sang congelé. Ces transfusions sont très bien supportées.

Quelques jours après son accouchement, un nouveau prélèvement est adressé au laboratoire afin de titrer l'activité de l'anticorps anti-H. Celui-ci est très puissant et décelable aussi bien à 4°C qu'à 22°C et à 37°C. De plus, l'anticorps anti-A est hémolysant.

Une étude immunologique est faite sur le sang des deux jumeaux dont les résultats sont strictement identiques. Ils sont tous deux de groupe B : leurs hématies sont normalement agglutinées, tant par les sérums-tests anti-B de sujets A, que ceux de sujets O. Aucun des réactifs anti-H (d'anguille, d'ajonc humain) ne les agglutinent. Par contre, le sérum de madame Cer...donne une très faible réaction positive (à 4°C) montrant qu'il y a un peu d'antigène H à la surface de ces hématies. Ce fait est confirmé par une technique plus sensible. Dans les sérums de ces nouveau-nés, on ne décèle pas d'anticorps anti-H. Enfin, les tests de Coombs direct avec des antiglobulines polyvalentes, l'une à prédominance anti-IgG, l'autre à prédominance anti-complément, sont négatifs. Une technique d'élution (décrite par Landsteiner et Miller) confirme ce fait: les éluats ne donnent, en effet, aucune réaction positive vis-à-vis des différents échantillons d'hématies testés (O, A₁, A₂ et B) tant à 4°C qu'à 22°C. Ceci montre que ces hématies ne sont pas sensibilisées par l'anticorps anti-H de leur mère, ce qui est d'ailleurs attendu, car cet anti-H a été montré comme étant une IgM; or, on sait que les macro-globulines ne traversent pas le placenta. En effet, il est admis à l'heure actuelle, que les IgA et les IgM ne passent pas la barrière placentaire. Seules, certaines IgG passent à travers cette barrière. Ce passage se fait vraisemblablement de façon active, et on pense qu'il faut un site antigénique particulier situé sur le fragment F_C de la globuline pour que ce passage s'effectue.

ETUDES BIBLIOGRAPHIQUES
=====

Dans la littérature, peu d'exemples de tels phénotypes ont été présentés. On peut les subdiviser en deux groupes : les A_h et les B_h . Ils sont à rapprocher des phénotypes tout aussi exceptionnels : O_h ou Bombay (le premier exemple ayant été trouvé dans cette ville, d'où ce nom (1).

Tous ces groupes sont d'un intérêt particulier, en ce sens qu'ils sont définis par la présence d'antigène A ou B, que ceux-ci soient détectés par agglutination ou par fixation-élution avec des anti-sérums spécifiques anti-A ou anti-B. Par contre, ils sont caractérisés par l'absence de substance H sur leurs hématies ou, pour certains, par la mise en évidence d'une petite quantité d'antigène H par fixation-élution. En outre, tous les anti-H actuellement utilisés, et que l'on peut subdiviser en 3 catégories, ceux d'origine végétale, ceux d'origine animale et ceux d'origine humaine, ne permettent pas de faire cette détection. Ce sont les anti-H humains (de sujets A_1 , A_1B ou Bombay) et ceux de poulets (qui, selon Bhatia (5) auraient la même spécificité) qui permettent seuls de montrer qu'il existe un peu d'antigène H et ce, par fixation-élution seulement. Ceci laisse supposer que cet antigène H doit être particulier. Mais il faut dire que la présence de H a été exceptionnellement trouvée: peut-être que tous les anticorps anti-H n'ont-ils pas été systématiquement employés. Si, dans

la classification de ces phénotypes, on fait intervenir l'étude de la salive, on peut alors subdiviser en deux groupes, ces différents échantillons.

En effet, certains sujets sont sécréteurs, c'est-à-dire que dans leur salive, on met en évidence de la substance H et A ou B (selon le phénotype érythrocytaire A B O) et dans ce cas, on les appelle A_h^{III} ou B_h^{III} ; ou bien, ils ne sécrètent que de la substance Le^a , ce qui est confirmé par le fait que leur phénotype érythrocytaire est $Le(a+)$, et dans ce cas, on les appelle A_h ou B_h ... Ces cas sont de loin les plus fréquents. Ce fait intéressant est à rapprocher de ce qui est observé dans les phénotypes Bombay où quatre exemples seulement sont connus comme étant $Le(a-)$.

Nous allons faire une brève analyse des échantillons décrits antérieurement et résumerons les faits essentiels dans un tableau.

I) A_h : A sans antigène H érythrocytaire

En 1961, le premier exemple connu de ce phénotype rare est décrit par Lévine, Uhlin et White (21) qui étudiaient des érythrocytes dont l'agglutinabilité par des sérums anti-A de B ou de O était inférieure à celle observée avec des hématies A_2 , et qui étaient remarquables par leur absence d'antigène H, son absence étant caractérisée par des réactions négatives avec des anti-H de provenance diverse (humain, sujet Bombay, lapin, ajonc et poulet); la présence de l'antigène A était confirmée par les réactions de fixation-élution positives. En

outre, l'utilisation d'un anti-A de référence permettait d'apprécier la situation de l'antigène A par rapport aux hématies A_1 et A_2 : en effet, le réactif était actif jusqu'à $1/32$ vis-à-vis des hématies A_h , $1/256$ vis-à-vis des hématies A_2 et $1/1024$ vis-à-vis des hématies A_1 .

L'étude du sérum met en évidence des anticorps anti-B, anti- A_1 et, sans doute, pas d'anti-A (agglutination des hématies A_2 identique à celle des hématies O), enfin, anti-H.

L'étude de la salive ne met en évidence que de la substance Lewis a. Il n'y a, en effet, ni substance H, ni substance A ou B. Cette hématie a été réétudiée en 1962 par Bhatia (22) qui a montré qu'il y avait, en fait, une petite quantité de substance H à la surface des érythrocytes, et ce, avec des sérums anti-H de poulet et anti-H de sujets Bombay immunisés.

A_h^m :

En 1965, Solomon et coll. (18) décrivent une famille où ils décèlent deux phénotypes rares O_h^m et A_h^m . Nous n'envisagerons, ici, que A_h^m dont les caractéristiques sont les suivantes :

- les anti-A de B n'agglutinent pas ces hématies, alors qu'elles le sont par les anti-A de sujets O. Le type d'agglutination est comparable à celui observé pour une hématie de phénotype A_x .

- l'antigénicité A de cette hématie est confirmée par la technique de fixation-élution utilisant aussi bien des anti-A de B que de O.

- les scores de ces éluats sont voisins de ceux obtenus à partir d'hématies A_x .

La technique d'hémagglutination quantitative faite avec un anti-A de B confirme la similarité de la puissance de l'antigène A de ce phénotype et de l'hématie A_X utilisée. Les réactions d'hémagglutination avec les anti-H (humain, anguille, ajonc) sont négatives. Ces réactifs ne s'absorbent ni ne s'éluent de ces hématies.

Cependant, Bhatia, reprenant cette étude avec des anti-H de poulet et de sujets Bombay hyperimmunisés (23), montrait que ces hématies A_h^m réagissaient avec ces réactifs en donnant une faible agglutination. Par contre, l'anti-H de chèvre ou d'ajonc ne donnait pas de réaction positive.

Dans le sérum, il existe un anti-B d'activité normale et un anti-H actif seulement à 4°C. Il n'y a pas d'anti- A_1 , ce qui semble logique, étant donné que la substance A_1 a été décelée dans la salive.

Enfin, dans la salive, on note la présence de la substance H associée à la substance A et à la substance A_2 .

A_{2m}^h :

— Ce phénotype a été décrit par Lewi en 1967 (27). Ses caractéristiques sont identiques à celles observées au cours de l'étude des phénotypes étudiés par Solomon et coll.

$A_{2h}^{A_1}$:

— Ce phénotype sanguin a été rapporté par Voak et coll. en 1968 (25). L'agglutination par des anti-A de B et de O est identique à celle observée avec des hématies A_2 . De plus, on note une légère agglutination avec les réactifs anti- A_1 . Des

épreuves de fixation-élution confirment la présence de ces antigènes.

Les réactifs anti-H démontrent l'absence de la substance H sur ces érythrocytes et ce, quelles que soient les techniques utilisées (réaction d'agglutination, absorption, fixation-élution); le sérum contient un anti-B d'activité normale; à 4°C, on décèle un anticorps anti-H. Par contre, il n'y a ni anti-A, ni anti-A₁.

L'auteur souligne le fait que la présence d'un anti-H à 4°C est fréquent, quand la quantité de substance H est faible sur les érythrocytes (A₁ - B - A₁B). Par contre, on ne décèle jamais d'anti-H chez les sujets A₂.

A_hB et A_h

En 1965, Jacobowicz et coll. (19) décrivent, dans une famille, deux phénotypes qui ressemblent, quant à leur antigène A à l'A_h antérieurement décrit par Levine et coll. en 1961.

L'hématie " AB " est fortement agglutinée par les réactifs anti-B et anti-A+B. Par contre, les sérums anti-A de B donnent une très faible agglutination. Les cellules n'étaient agglutinées ni par les anti-H (humain et ajonc), ni par les anti-A₁ (Dolichos et humain). La technique de fixation-élution avec des anti-A de B et de O confirme la présence de l'antigène A : le score de l'éluat étant élevé.

Dans le sérum, on note la présence d'anticorps anti-A₁ et d'un anti-Le^b : cet anticorps serait voisin de l'anti-H selon Race et Sanger.

Enfin, sur certains prélèvements, on pourrait mettre

en évidence un anti-H de très faible activité.

Dans la salive, il n'y avait ni substance A, ni B, ni H ni Le^b. Seule la substance Le^a était présente.

Dans cette famille, trois sujets sont A_hB et un A_h.

II) B_h : B sans antigène H érythrocytaire

En 1967, Kitahama et coll. (20) décrivent un phénotype érythrocytaire dont les caractéristiques sérologiques sont les suivantes :

La majorité des anti-B de A et de O donnent des réactions négatives, cependant que certains d'entre eux donnent des réactions faiblement positives. De plus, seuls les sérums de titre supérieur à 16 donnent des réactions positives; en outre, ces hématies absorbent peu d'anti-B; aucun des réactifs anti-H utilisés ne donnent de réaction d'agglutination. Enfin, ces cellules ne réagissent pas avec le sérum d'un poulet immunisé avec le pneumocoque XIV.

Le sérum contient un anti-A (1/8) et vraisemblablement un anti-H, mais d'activité faible et n'agglutinant pas toutes les hématies O testées (18 échantillons sur 20 testés).

Dans la salive, on note la présence de substances B et H en quantité comparable à celles trouvées chez un sujet normal.

En 1969, Beranova, Hrubisko et coll. (29) décrivent un phénotype dont les caractéristiques sérologiques sont les suivantes :

- les sérums de groupe O l'agglutinent faiblement, et cette agglutination est visible macroscopiquement, alors

qu'elle n'apparaît qu'au microscope si on utilise des anti-B de A. La présence de cet antigène est confirmée par la technique d'élution. Enfin, le titre d'agglutinabilité par un anti-B de A est de 22%, et par un anti-B de O de 32% (selon la méthode de Filitti-Wurmser);

- dans le sérum, les auteurs ont trouvé un anti-A, un anti-B et un anti-H, et ce, par des réactions d'absorption croisée. Il n'y a pas d'agglutinine irrégulière.

- l'étude de la salive montre l'absence de substances A B H; il y a seulement de la substance Lewis a. Ceci est en accord avec le phénotype érythrocytaire Le(a+b-). Ce sang est intéressant par rapport au précédent, parce qu'il possède dans son sérum, un anticorps anti-B. Les auteurs assimilent ce B au B_x de Hrubisko, lequel possède un faible anti-B dans son sérum.

Les tableaux 6 et 7 des pages suivantes résument ces différentes données.

année	auteur	phéno type	anti-A	anti-B	anti-A+B	Fixation Tubio. Anti-A de B de O	anti-A ₁	Anti-H Agglu- tina- tion élution	sérum	saliv.
1961	Lévine et coll.	A _h	+	-	+	+	-	- - - - - V A II V A H	anti-A anti-B anti-H	ni H ni A ni Le ^b H Le ^a
1965	Solo mon. et coll.	A _h	-	-	+	+	-	- - - - - + (2400)	anti-B anti-H (2400)	ni H ni A ^a Le ^a H Le ^b H
1967	Lewi et coll.	A ₂ ^h	-	-	+	+	-	- - - - -	anti-B anti-A ₁ anti-H (max 400)	A ni A Le ^a H Le ^b H
1967	Yoak et coll.	A ₂ ^h	++	-	++	++	(-)	- - - - -	anti-B anti-H (400)	Le ^a ni H ni A ^b H ni Le

V = ajonc ; A = anguille ; H = humain

Tableau 6 : les A_h

Année	Autour	Phéno	Antia	Antib	Anti A+B	Fixation Anti-B de A	Fixation Anti-B de O	Antia ₁	Anti-H						Sérum	Saliv
1967	Mita- hema et coll.	E _h	-	(+) ou -	(+) ou -	++	++	-	V	A	H	V	A	H	antia antib antiH	B
									-	-	-	nt	nt	nt		
1969	Bere nova et coll.	E _h	-	(+) ou micro	+	+	+	-	-	-	-	nt	nt	nt	antia antib antiH	Lea ₂ H B A

V = ajonc ; A = anguille ; H = humain

Tableau 7 : les E_h

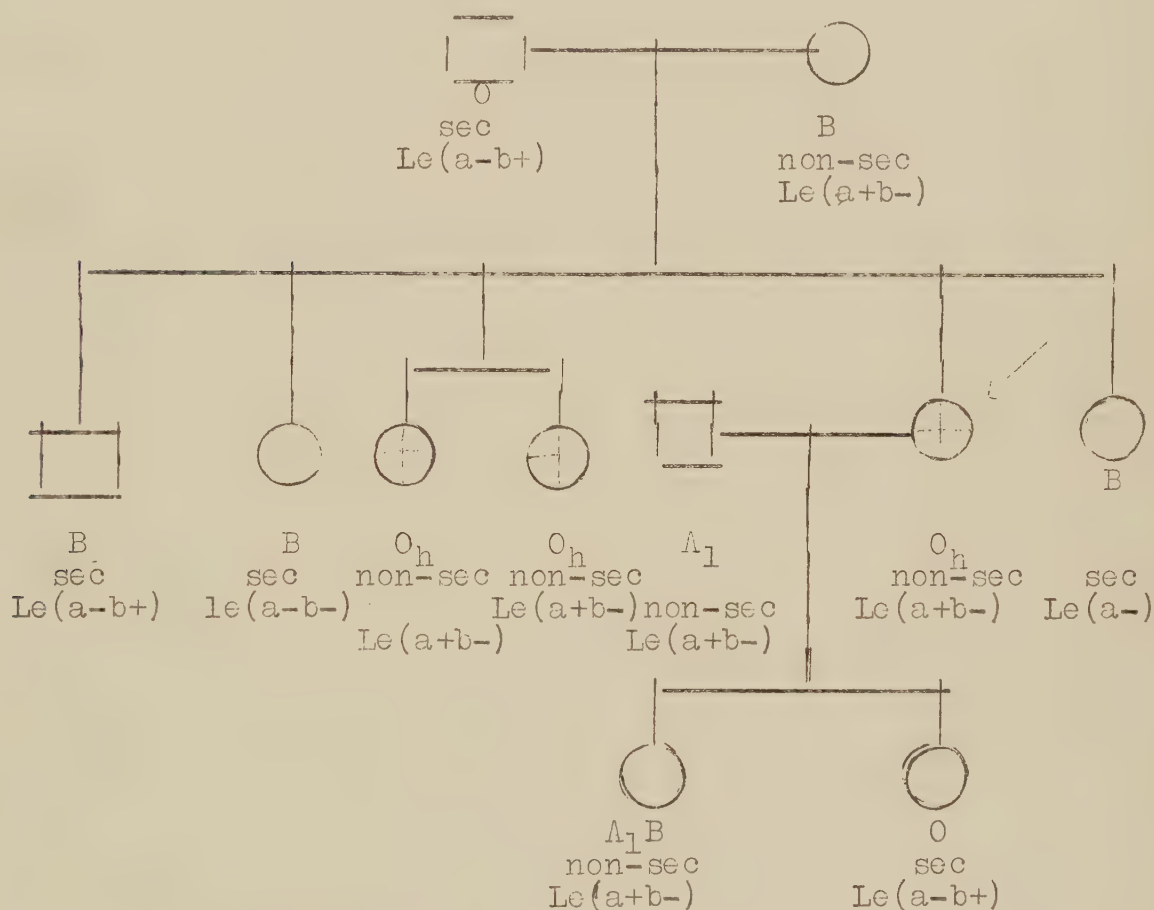
III) On : le phénotype "Bombay" et les gènes I^h

Le phénotype "bombay" est particulier pour ce qui concerne à la fois les globules et le sérum : les globules ne sont agglutinés ni par l'anti-A, ni par l'anti-B, ni par l'anti-H, et le sérum contient un anti-A, un anti-B et un anti-H. Les globules sont en général le(a+). Ce phénotype est rarissime et cependant, comme cela arrive souvent, c'est par l'identification de cette variété, pratiquement la plus rare d'un gène, que l'ensemble de ce système est subitement compris. Dans la description originelle (Bhende, Desphande, Bhatia, Race, Morgan et Watkins (1), on supposait qu'un "nouvel" allèle au locus ABO devait être l'explication la plus commode, mais Cappellini suggéra, au contraire, qu'un gène inhibiteur était en cause.

Plus tard, mais avec non moins de perspicacité, Watkins et Morgan (9) écrivirent : "il reste la possibilité que le caractère H soit le résultat de la présence d'un système de groupe sanguin, H-h, génétiquement indépendant. Ces types "indiens" de sangs sont complètement dépourvus du caractère H et pouvaient par conséquent être homozygotes pour l'allèle rare de H, c'est-à-dire h-h". Par la suite, avec l'appui de la biochimie, cette idée devait servir de base à la conception actuelle de la génétique des groupes A B O.

Lévine, Robinson, Celano, Briggs et Falkenburg (3) ont prouvé la brillante prédiction de l'inhibition de Cappellini lorsqu'ils ont trouvé trois autres exemples de ce sang particulier dans une famille américaine d'origine italienne. Les

groupes sanguins de la famille démontraient clairement que le propositus "Bombay" ne possédait pas un nouveau type d'allèle ABO, mais avait un allèle B non exprimé, mais normal, qu'elle avait reçu de sa mère et transmis à sa fille aînée. On voit, d'après l'arbre généalogique, que la transmission de l'état sécréteur et de l'antigène Le^a des globules rouges est également perturbée.



Suppression of the blood group antigen B in a carrier of the gene B.

O_h = "Bombay" phenotype ; arrow = propositus ; the parents of the propositus are first cousins (in Race & Sanger)

Lévine et ses collaborateurs ont postulé l'existence d'un "gène suppresseur rare qui, à l'état homozygote, suppri-

me chez le propositus, les actions du gène B et du gène sécréteur Se. Les gènes B et Se s'expriment normalement lorsqu'ils sont transmis à ses enfants, qui sont hétérozygotes pour le gène suppresseur". Ce gène rare a été appelé h, et son allèle, H, et le symbole O_h a été proposé pour le phénotype.

Nous pensons qu'il est plus commode de penser que la suppression est due à l'absence de H plutôt qu'à la présence de deux h, mais ceci n'est seulement qu'une question de choix. Comme le font remarquer Lévine et coll., cette apparente exception au mode connu de transmission des groupes A B O n'affecte en aucune manière l'utilisation de ces groupes dans les problèmes de Médecine Légale - la présence dans un sérum d'anti-H, d'anti-A et d'anti-B, montre qu'il ne peut appartenir à une personne de groupe O.

D'autres exemples de O_h ont bientôt été trouvés, mais aucune autre **preuve d'inhibition** n'a été apportée avant 1961, année où quatre familles ont été rapportées : dans l'une, il s'agissait encore de l'inhibition de B et H, et dans une autre, celle-ci concernait soit A et H, soit B et H, les groupes des membres de la famille n'indiquant pas de laquelle il s'agissait. (Hakim, Vyas, Sanghvi et Bhatia (12)).

Que O puisse exprimer l'inhibition de A_1 et A_2 , aussi bien que de B et H, a été finalement démontré par deux familles américaines, l'une d'origine anglaise, et l'autre, d'origine française, en 1961 (Aloysia, Gelb, Tippet et Race (10)). L'inhibition des antigènes A_1 et A_2 et B, ainsi que H, a été confirmée :

- A_1 dans une famille américaine

- B dans une famille américaine
- A_2 dans une famille hollandaise
- A_1 et B dans une famille française.

A la suggestion de Lévine, le symbole O_h reçoit un indice supérieur, O_h^B , O_h^A , $O_h^{A_2}$ lorsque les études familiales montrent quel antigène a été inhibé.

Comme pour d'autres caractères récessifs rares, les parents des personnes h-h ont un taux de consanguinité élevé.

Les globules rouges des personnes O_h sont généralement de phénotype $Le(a+b-)$. Un exemple de phénotype $Le(a-b-)$ est décrit par Giles, Mourant et Atabuddin.⁽¹⁷⁾ Cela est compatible avec la voie de synthèse génétique indiquée dans le tableau 8; la salive du propositus ne contenait pas de substance A B H, Le^a ou Le^b (il est possible qu'un exemple de $O_h(Le^a-)$ ait été trouvé antérieurement, mais on a exprimé quelques doutes sur l'état des échantillons.

Fréquence de O_h

Quatre personnes O_h , toutes indiennes, ont été trouvées en étudiant des échantillons de globules pris au hasard, et cela a permis à Bhatia et Sanghvi (13) de calculer que ce phénotype a une fréquence d'environ 1/13.000 individus de langue Marathi, de Bombay et des environs. Après avoir appliqué une certaine correction pour tenir compte de la consanguinité, ils estiment que la fréquence correspondante du gène h pour ces individus est de 0,0066.

Les quelques vingt exemples connus jusqu'à présent dans le monde, sont des malades, ou leurs frères et soeurs, qui se

GENE SYSTEMS : (1) $I^e I^e$; (2) Hh ; (3) $Se se$; (4) ABO

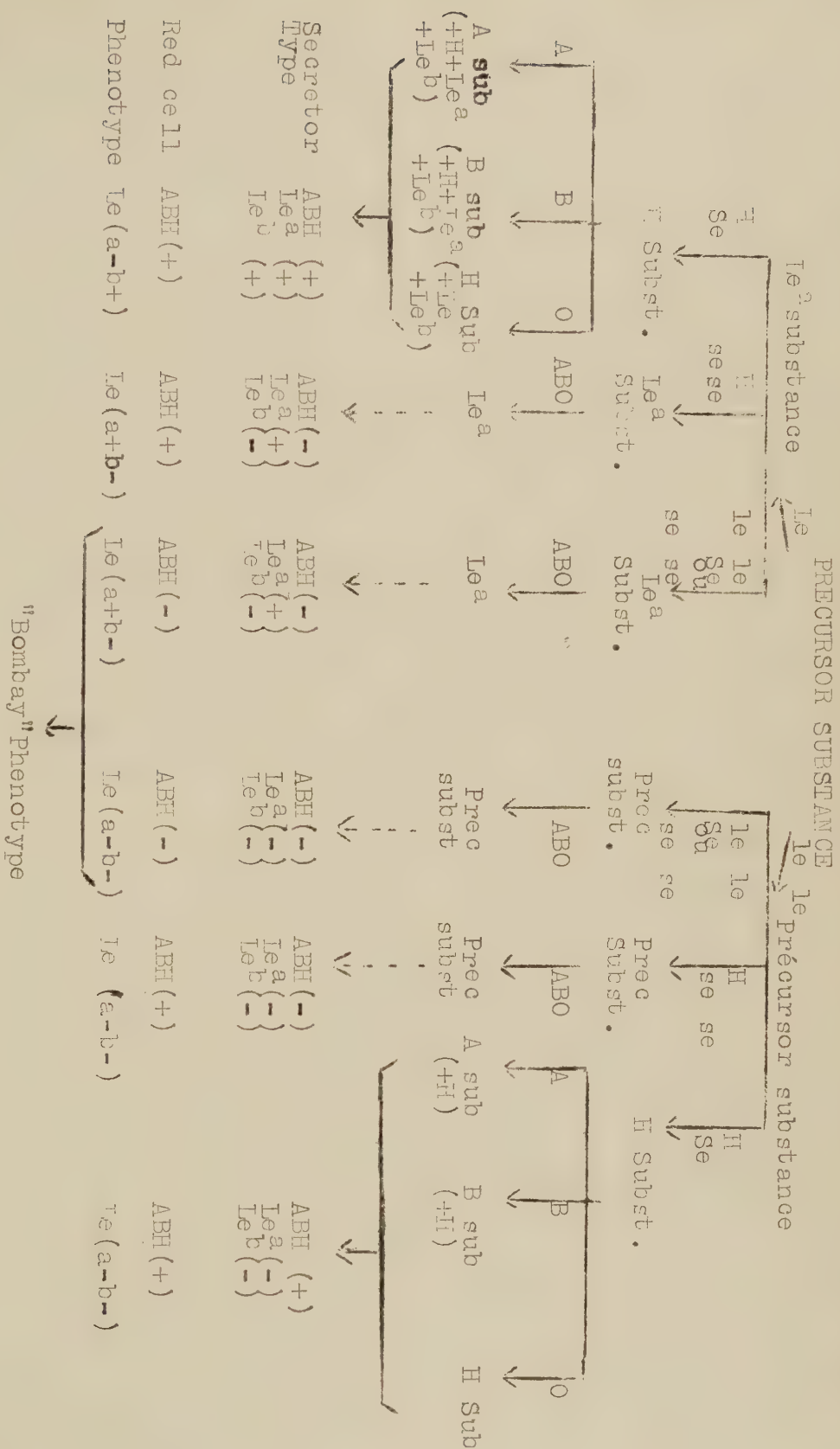


Tableau 8 : Possible genetical path ways for the bio-synthesis of A, B, H and Le^a substances.

sont distingués eux-mêmes d'une multitude anonyme, par des difficultés liées à la présence d'anti-H dans leur sérum.

Par contre, il n'existe aucune étude faite sur les fréquences des A_h ou B_h , ceux-ci étant encore plus rares que les O_h . Tous ont été trouvés par le hasard, soit du fait d'un antigène A ou B anormale quant à sa réactivité avec les anticorps anti-A ou anti-B, soit à cause de difficultés liées à la présence d'anticorps anti-H sérique, ce qui est notre cas.

COMMENT INCLURE CES PHENOTYPES EXCEPTIONNELS A_h et B_h DANS LE SCHEMA CLASSIQUE DE MORGAN ET WATKINS ?

Selon Voak et coll. (25), la présence de A en l'absence de H est en contradiction avec les voies de synthèse proposées par Morgan et Watkins, et par Cappellini (diagramme 1 tabl 9), dans lesquelles, la formation des antigènes A B H se fait par une suite ordonnée l'action des gènes sur un polysaccharide précurseur hypothétique. En présence du gène H, la substance de base est transformée en substance H, et les gènes A ou B ont ensuite, pense-t-on, la responsabilité de convertir la substance H en substance A ou B selon le cas. Le gène O serait un gène amorphe, qui laisserait la substance H telle quelle.

La présence de A ou de B en l'absence de H, comme dans les variétés A_h et B_h , peut s'expliquer par deux théories seulement : ou bien, toute la substance H disponible formée est convertie en A ou B, ou bien, A ou B est formée indépendamment de H (diagramme 2, tableau 9).

Lévine et coll.(21), dans leur article sur l' A_h , ont expliqué leur cas, par la première de ces théories, supposant

des allèles au locus H, pouvant ainsi permettre des degrés variés de formation d'antigène H, et ils citent Hembold, qui avait suggéré que, sous l'influence d'un gène, par exemple le gène H_2 , une quantité variable de substance de base peut être transformée en substance H. La quantité restante, quelle qu'elle soit, de cette substance de base, est ensuite transformée par l'action du gène A, pour former le phénotype A_H (diagrammes 2 et 3, tableau 9).

Mais si l'on n'admet pas que tout le H disponible puisse être transformé en A ou en B, alors, l'existence des sangs A_H et/ou B_H ne peut être expliquée que par une autre voie de synthèse. C'est une théorie proposée par Solomon et coll. (18) pour expliquer l'apparition de A en l'absence de H dans leur sang A_H^m . Cette théorie de l'existence d'une autre voie est, d'ailleurs, très fortement soutenue par Wiener et coll. (7).

Si la substance de base est une mosaïque comme celles des substances A, B et H, alors, une autre voie possible, ne nécessitant qu'un modificateur de gène, peut être postulée. Donc, si la modification du ou des gènes se produit avant la substance de base, alors, on peut trouver une substance de base modifiée, sur laquelle les gènes A ou B peuvent agir pour former un type de A ou de B, mais qui ne peut pas être utilisée par le gène H pour former la substance H (diagramme 4, tableau 9).

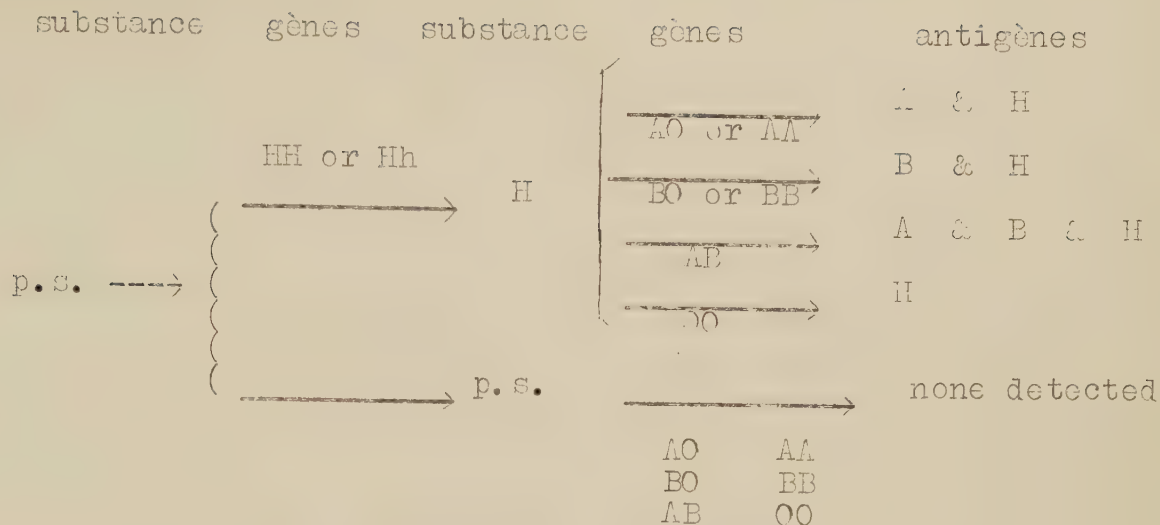


Diagramme 1 .- D'après Moragn, Watkins et Cappellini

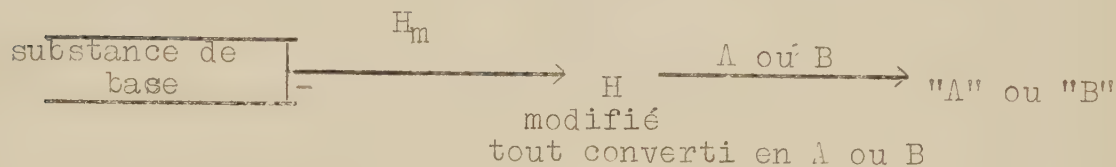


Diagramme 2

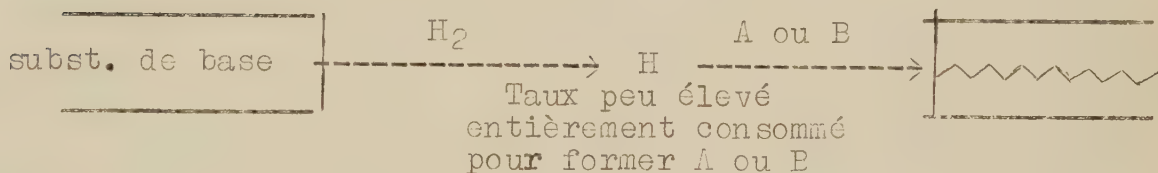


Diagramme 3

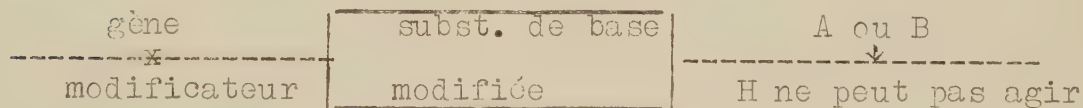


Diagramme 4

Tableau 9

C O N C L U S I O N

-:-:-:-:-:-:-:-:-

Cette observation est intéressante pour plusieurs raisons :

1) Il s'agit d'une femme présentant un groupe sanguin exceptionnel B_h avec un anticorps anti-H puissant dans son sérum. Ce groupe a été retrouvé chez quatre sujets de la partie de sa famille jusqu'alors testée. Une étude ultérieure des autres membres de sa famille doit être entreprise dans le Service du Professeur SALMON afin de retrouver d'autres sujets présentant ce phénotype exceptionnel.

L'intérêt est double :

a) sur le plan pratique

1) un sujet ayant un tel groupe sanguin doit être transfusé avec des hématies exceptionnelles, soit strictement identiques à elles, soit de groupe O sans antigène H, c'est-à-dire Bombay ou O_h^m .

En effet, nous avons vu que l'anticorps qui est constamment présent chez les quatre sujets B_h jusqu'alors trouvés, peut réagir de façon immédiate vis-à-vis de toute hématie possédant de l'antigène H : cette réaction sera immédiate si l'anticorps anti-H est actif à 37°C, ce qui est le cas d'Alain et de notre patiente; cette réaction in vivo se traduira alors par un accident transfusionnel dès le passage de quelques millilitres de sang, par exemple, érythrose faciale, frissons, douleurs lombaires, dyspnée. C'est une telle réaction, que nous avons observée chez notre patiente, qui a fait surseoir à la transfusion, et qui a conduit à la découverte de l'anticorps

anti-H.

Il est évident que, devant la rareté de tel groupe, il faut posséder des flacons conservés, soit à $- 80^{\circ}\text{C}$, soit à $- 196^{\circ}\text{C}$ en azote liquide : ces sujets doivent donner régulièrement leur sang.

Ce n'est d'ailleurs pas particulier à ce groupe, mais c'est l'attitude à adopter pour tout sang rare, tels ceux Tja-, Vel-, Fy(a-b-) etc... Nous avons vu que notre patiente a reçu deux flacons de sang de son frère, dont l'un avait été congelé à $- 80^{\circ}\text{C}$ un mois avant la date de l'accouchement. Ce flacon, décongelé juste avant la transfusion, a été bien supporté.

2) avant toute transfusion, il faut faire une recherche systématique d'agglutinines irrégulières afin de dépister un éventuel anticorps naturel, dont la puissance et l'activité, se manifestant à 37°C , entraînerait un accident, et ce, systématiquement à chaque transfusion de sang apportant l'antigène correspondant.

Si, chez notre patiente, l'absence de cette recherche n'a pas eu de conséquences fâcheuses, il aurait pu en être autrement si un sang possédant l'antigène H (c'est-à-dire pratiquement tous les sangs) avait été transfusé au cours d'une intervention chirurgicale par exemple, le sujet étant sous anesthésie.

Cet anticorps anti-H était actif à la température du laboratoire, et l'on voit ainsi l'intérêt d'une compatibilité au lit du malade. Celle-ci a été faite chez notre patiente,

en vérifiant, avant la transfusion, les groupes du flacon et de la patiente, et on ne pouvait pas penser que cette personne, se présentant comme ayant un groupe B pratiquement normal, possédait dans son sérum un anticorps anti-H. Il semblerait donc, à la vue de ce cas, qu'il faille non seulement vérifier les groupes A B O, mais aussi mettre en présence les deux sangs, car c'est seulement ainsi que l'on peut dépister un tel anticorps. Par cette technique, on dépisterait aussi d'éventuels anticorps naturels, tels anti-P₁, anti-M, N ou Lewis, qui sont, certes, dans la majorité des cas, sans intérêt sur le plan transfusionnel, car peu actif et ne réagissant qu'à basse température, mais également certains anti-P₁ et anti-Le_a qui sont actifs à 37°C, et de ce fait, sont dangereux. En outre, si ces anticorps sont de peu d'intérêt, dans la majorité des cas, il ne faut pas oublier que dans le cas des interventions cardiaques sous hypothermie, ils peuvent être actifs vis-à-vis des hématies portant l'antigène correspondant.

b) sur le plan scientifique

La découverte de tels groupes exceptionnels est d'un intérêt considérable car, c'est grâce à leur étude que l'on peut faire quelques progrès dans la compréhension des différents systèmes de groupes sanguins, et, en particulier ici, du locus A B O.

Nous avons vu, précédemment, que de tels phénotypes s'intègrent difficilement dans le schéma classique de biosynthèse des antigènes A B H, et ainsi, il est possible que

d'autres voies existent, permettant d'expliquer la formation de tels antigènes A_h et B_h .

EN CONCLUSION, l'étude que nous venons de développer nous amène à insister sur la nécessité, avant toute transfusion, de respecter les règles suivantes :

1)- ou bien nous ne nous trouvons pas en présence d'un problème d'urgence transfusionnelle,

- dans ce cas, nous devons, avant toute première transfusion, faire une recherche systématique d'agglutinines irrégulières (et ceci est d'autant plus vrai si le malade est fréquemment transfusé);

- Avant de faire cette transfusion, vérifier au lit du malade le groupe du flacon et le groupe du receveur par la technique de Beth-Vincent, ce qui, d'ailleurs, est impératif et légal.

2)- ou bien, nous nous trouvons en présence d'une transfusion à faire d'urgence :

- dans ce cas, nous devons faire une compatibilité au lit du malade, en mettant en contact le sang du donneur et celui du receveur, (les anticorps actifs à basse température pourront alors être dépistés), sans omettre, en même temps, de garder un échantillon de sang du receveur, afin de l'adresser à un laboratoire, en vue de rechercher une éventuelle agglutinine irrégulière.

B I B L I O G R A P H I E

=====

- 1) - BHENDE Y.M., DESPHANDE C.K., BHATIA H.M. SANGER R., RACE R.R.,MORGAN W.T.J. and WATKINS W. (1952) :-a"new" blood-group character related to the ABO system;Lancet, i,903.
- 2) - CAPPELLINI R.,NASSO S and TECILAZICH F. (1952): la malattia emolitica del neonato, Istituto Sieroterapico Milanese Serafino Belfanti, Milano (p.204).
- 3)- LEVINE P., ROBINSON E., CELANO M., BRIGGS O. and FALKINBURG L. (1955): gene interaction resulting in suppression of blood group substance; B.Blood, 10, 1100-1108.
- 4) - SIMMONS R.T. and DI SENA G.W.L. (1955): anti-H in group O blood; J. Ind. med. ass.,24, 325-327.
- 5) - BHATIA H/M, SINGHVI L.D., BHIDE Y.G. and JHILJI H.I. (1955) : anti-H in two siblings in an Indian Family ; J. Ind. Med. Ass., 25, 545-548.
- 6) - PARKIN DOROTHY M. (1956): study of a family with unusual ABO phenotype; Brit.J.Haemat., 2, 106-110.
- 7) - WIENER W., LEWIS H.B.E., MOORES P., SANGER R. and RACE R.R. (1957). A gene, Ig, modifying the blood group antigen A. Vox Sang., 2, 25-37.
- 8) -- FILITTI-WURMSER S.,JACQUOT-ARMAND Y., et WURMSER R. : Sur la combinaison des isohémagglutinines avec les groupes groupes agglutinogènes. J.Chim.Phys. 1950,47-419.
- 9) - WATKINS W.M; and MORGAN W.T.J. (1955): some observations on the O and H characters of humain blood and secretions Vox Sang. (O.S.), 5, 1-14
- 10)- ALOYSIA M.,GELB A.G., FUDENBERG H., HAMPER J., TIPPETT P

- and RACE R.R. (1961). the expected "Bombay" groups $O_h^{A_1}$ and $O_h^{A_2}$. Transfusion, Philad., 1, 212-217.
- 11) - ROY M.N., DUTTA S., MITRA P.C. and GHOSH S. (1957);
Occurrence of natural anti-H in a group of individuals.
J. Indian Med. Ass., 29, 224-226.
- 12) HAKIM S.A., VYAS G.N., SANGHVI L.D. and BHATIA H.M. (1961):
Eleven cases of "Bombay" phenotype in six families: suppression of ABO antigen demonstrated in two families.
Transfusion, Philad. 1, 218-222.
- 13) - BHATIA H.M. and SANGHVI L.D. (1962); rare blood group and consanguinity: "Bombay" phenotype. Vox Sang; 7, 245-248
- 14) - JACOBOWICZ R., WHITTINGHAM S. and SIMONS R.T. (1961);
Investigations on two examples of the "Bombay" type blood, possibly O_h^A of the ABO system, found in two women siblings of Greek origin. Med.J. Aust. ii, 868-871.
- 15) - LINGET S., ROPARTZ C., ROUSSEAU P.Y., GUERBET Y. and SALMON Ch. (1966): une famille comportant les phénotypes Bombay: O_h^{AB} et O_h^B . Transfusion. Paris, 9, 255-263.
- 16) - RACE R.R. and SANGER R. (1960); Consanguinity and certain rare blood groups. Vox Sang., 5, 383-384.
- 17) GILES C., MOURANT A.E. and ATABUDDIN A.H. (1963); a Lewis negative "Bombay" blood. Vox Sang, 8, 269-272.
- 18) - SOLOMON J.M., WAGGONER R., and LEYHON W.C. (1965);
A quantitative immunogenetic study of gene suppression involving A_1 and H antigens of the erythrocyte without

- affecting secreted blood group substances. The ABH phenotypes A_m^h and O_m^h . Blood, 25, 470-485.
- 19) - JACOBOWITZ R., SIMONS R.T., GRAYDON J.J., CONSTANTOULAKIS M. and EHRLICH M.; (1965). Partial expression of A in group AB and group A members of a Greek family, not conforming with previously reported examples. Vox Sang. 10, 556-559.
 - 20) - KITAHAMA M., YAMAGUCHI H., OBUKO Y. and HATAMA F. (1967) An apparently new B_h -like human blood-type. Vox Sang. , 12, 354-360.
 - 21) - LEVINE P., UHLIN M., WHITE J. (1961); A_h , an incomplete suppression of A resembling O_h . Vox Sang., 6, 561-567.
 - 22) - BHATIA H.N. (1962) A_h phenotype (further observations) Vox Sang., 7, 485-487.
 - 23) - BHATIA H.N. (1966); Serology and genetics of variants of H antigen. Ind.J.Med.Res., 54, 345-353.
 - 24) - JACOBOWITZ R., GRAYDON JJ and SIMONS R.T. (1966); Observations on saliva agglutinins. Med.J.Aust. i, 399-401.
 - 25) - VOAK D., STAPPLETON R.R. and BOWLEY J.C. (1969) $A_{A_1}^{2h}$, a new variant of A_h in two group A members of an English family. Vox Sang., 14, 18-30.
 - 26) - SALMON C., REVIRON et LIBERGE G. (1964) ; nouvel exemple d'une famille où le phénotype A_m est observé dans 2 générations. Nouv.Revue Fr.Hemat., 4, 359-364.
 - 27) - LEVI S. (1967); Une variante rare du groupe A. Le phénotype A_{2m}^h (suppression partielle de A et totale de H

sur les érythrocytes avec sécrétions salivaires normales)
Transfusion, 4, 1954

28) - HRUBISKO M. et MERGANCOVA O.

Observations on variants of the ABO blood group system.
The new variants O_h^m and A_{LI}^h . A contribution to the
problem of the biosynthesis of the blood group antigens.
Blut, 1966, 278-285.

Exc.Med.(jaune) 1967;5/2; 42-43.

29) - BERANOVA G., PRODANON P., HRUBISKO M. and SMALIK S.

A new variant in the ABO blood group system: B_h
Vox Sang. 16, 449-456.

VU , LE PRESIDENT DE THESE

SIGNE : J. VARANGOT

VU , LE DOYEN DE LA FACULTE

SIGNE : GEORGES BROUET

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

LE RECTEUR DE L'ACADEMIE DE PARIS

SIGNE : ROBERT MALLET

